

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Neutropenia como efecto adverso del tratamiento quimioterápico en pacientes con cáncer

Neutropenia like an adverse effect of the chemotherapeutic treatment in patients with cancer

Ms. C. Ever Marino Olivera Fonseca,^I Lic. Enfer. Yanelys Olivera Fonseca,^{II} Ms. C. Iraida Caballero Aguirrechú,^I Lic. Enfer. Yanelis López Ginarte,^{III} Ms. C. María Margarita Millán Vega.^{IV}

^I Hospital Hermanos Ameijeiras. La Habana. Cuba.

^{II} Filial de Ciencias Médicas. Bayamo. Granma, Cuba.

^{III} Hospital Provincial Pediátrico Docente General Milanés. Bayamo. Granma, Cuba.

^{IV} Hospital Docente Provincial Carlos Manuel de Céspedes. Bayamo. Granma, Cuba.

RESUMEN

Esta investigación se realizó con el objetivo de conocer aspectos actuales relacionados con la aparición de neutropenia como efecto indeseado del uso de quimioterapia en pacientes con procesos oncoproliferativos, pues este evento aparece en un número importante de ellos, y pocos reciben profilaxis activa, favoreciendo la aparición de complicaciones que empeoran su pronóstico, retardan el tratamiento y hasta causan la muerte. Esta investigación aborda una actualización bibliográfica sobre experiencias nacionales e internacionales, se comentan algunas definiciones y enfoques clínicos – epidemiológicos, además de varias técnicas novedosas de tratamiento. Se realizó una revisión de las bases de datos PubMed, CUMED y LILACS desde 2010 hasta el 2014, se consultaron otros recursos en Internet como las páginas Web de instituciones y

asociaciones de las Ciencias Biomédicas. Se incluyeron tanto artículos de revisión como artículos originales. Se concluye que esta disminución de los neutrófilos varía de acuerdo a las características individuales del paciente, el tipo de tratamiento impuesto, y estadio de la enfermedad por lo que se han desarrollado técnicas novedosas para su manejo que han demostrado eficacia y seguridad en el uso en pacientes neutropénicos.

Descriptores DeCS: NEUTROPENIA FEBRIL INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA; QUIMIOTERAPIA; EFECTOS COLATERALES Y REACCIONES ADVERSAS RELACIONADOS CON MEDICAMENTOS; ADMINISTRACIÓN DE TERAPIA DE MEDICACIÓN.

ABSTRACT

This research was performed with the objective to know the current aspects related to the presence of neutropenia as an unwanted effect of the use of chemotherapy in patients with oncoproliferative processes, as this event occurs in a significant number of them, and few receive active prophylaxis, favoring the emergence complications that worsen the prognosis, delay the treatment and even cause death. This research makes reference to a literature review of national and international experiences, some definitions and clinical-epidemiological approaches are discussed, plus several new treatment techniques. It was carried out a review of PubMed, LILACS and CUMED databases since 2010 to 2014; other resources were consulted on the Internet as web pages of institutions and associations of Biomedical Sciences. Both review and original articles were included. It was concluded that this decrease in neutrophils varies according to the individual characteristics of the patient, the type of treatment, and the stage of disease, for which there have been developed innovative techniques for its management, proving efficiency and safety in neutropenic patients.

Subject heading: CHEMOTHERAPY-INDUCED FEBRILE NEUTROPENIA; DRUG THERAPY; DRUG-RELATED SIDE EFFECTS AND ADVERSE REACTIONS; MEDICATION THERAPY MANAGEMENT.

INTRODUCCIÓN

Aproximadamente 1,4 millones de pacientes con cáncer en los Estados Unidos recibieron quimioterapia en el año 2005 y en la Unión Europea 1.6 millones. En nuestro país se reportaron más de 30 000 casos de enfermos de cáncer el año pasado, de ellos aproximadamente 300 niños, los cuales reciben casi en su totalidad tratamiento antineoplásico.¹

Los fármacos antitumorales actúan sobre las células en crecimiento inhibiendo el mismo o produciendo daños sobre el ADN lo cual induce el mecanismo de la apoptosis.

Sin embargo, este efecto no es específico frente al tumor, sino que se ejerce también sobre células progenitoras o stem de todos los tejidos, produciendo una toxicidad limitante de la dosis. La administración de quimioterapia produce una disminución de leucocitos en sangre periférica. Un número considerable de los pacientes que reciben quimioterapia para el tratamiento del cáncer desarrolla una condición llamada neutropenia (disminución de los leucocitos polimorfo nucleares neutrófilos).¹

El riesgo de neutropenia varía de acuerdo a las características individuales del paciente, el tipo de tratamiento impuesto, la dosis, el medicamento y estadio de la enfermedad. Menos del 10 por ciento de los pacientes tratados con poliquimioterapia reciben una profilaxis activa contra la neutropenia. De este modo se han podido realizar investigaciones con el fin de conocer y predecir el riesgo de padecerla, ya que se estima que la neutropenia y sus consecuencias son más comunes y severas que las divulgadas actualmente.²

DESARROLLO

La quimioterapia en la actualidad ocupa un lugar importante en el tratamiento del cáncer. Un número considerable de los pacientes que reciben quimioterapia para el tratamiento del cáncer desarrolla una condición llamada neutropenia, o sea disminución de los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos en sangre periférica entre una y dos semanas después, lo cual apenas produce sintomatología, excepto cuando

aparece una infección. Esta situación puede ser peligrosa para la vida. Las infecciones pueden requerir la hospitalización, retrasar el tratamiento y causar muerte.³

Aproximadamente 1,4 millones de pacientes de cáncer en los Estados Unidos recibieron quimioterapia en el año 2005 y en la Unión Europea 1.6 millones. En nuestro país se reportaron más de 30 000 casos de enfermos de cáncer el año pasado, de ellos aproximadamente 300 niños, los cuales reciben casi en su totalidad tratamiento antineoplásico, desarrollando un 35% de ellos neutropenia.^{1,2}

El riesgo de neutropenia varía de acuerdo a las características individuales del paciente, el tipo de tratamiento impuesto, la dosis, el medicamento y estadio de la enfermedad. Menos del 10 por ciento de los pacientes tratados con poliquimioterapia reciben una profilaxis activa contra la neutropenia. De este modo se han podido realizar investigaciones con el fin de conocer y predecir el riesgo de padecerla, ya que se estima que la neutropenia y sus consecuencias son más comunes y severas que las divulgadas actualmente.^{4,5}

En el análisis de riesgo de infección que se asocia a la neutropenia no sólo es importante la intensidad y su duración. De los pacientes neutropénicos que inician un síndrome febril, entre un 48 y un 60% sufren una infección, y hasta el 20% de aquellos con recuento menor de 500 células presentan bacteriemia.³⁻⁵ En neutropenias profundas (menos de 100 neutrófilos), el riesgo de aparición de infecciones serias es del 28% en la primera semana, del 50% en la segunda semana, y llegará a alcanzar el 100% si la neutropenia se prolonga hasta 6 semanas.^{6,7} Por otra parte, aún con valores normales de neutrófilos, los defectos cualitativos de la función de los mismos pueden ser causa de riesgo incrementado de infecciones.⁶⁻⁸

American Society of Clinical Oncology (ASCO)⁹ y la BSH (British Society of Hematology)³ definen la neutropenia teniendo en cuenta si se acompaña o no de fiebre, el grado de intensidad de la misma y de los factores de riesgos asociados. La neutropenia febril se traduce clínicamente como fiebre, escalofríos, astenia, úlceras orales, diarrea, disuria, infecciones de las heridas, etcétera.⁹ El 80% de los pacientes sometidos a la quimioterapia intensiva desarrollan esta condición.

Desafortunadamente, la fiebre se asocia a infecciones documentadas en aproximadamente el 30% de los pacientes; y con bacteriemia en aproximadamente la mitad de los casos. El 30% se expresa como fiebre de origen desconocido (FOD). Se conoce bien que la infección avanza rápidamente en el paciente neutropénico mientras que la bacteriemia puede progresar al shock séptico y a la muerte en algunas horas.

En contraste, la mayoría de los pacientes sobreviven si reciben terapia apropiada tan pronto como lleguen a ser febriles.^{5, 6}

Por otra parte se presentan pacientes que desarrollan una neutropenia afebril, sospecha clínica de sepsis en ausencia de fiebre, en los que se incrementa la posibilidad de tener una infección, el riesgo en estos casos es superior por la inmadurez de su sistema inmunológico que a su vez explica la no presencia de picos febriles.¹⁰⁻¹²

A continuación se muestra la clasificación aceptada internacionalmente para la evaluación de la neutropenia como evento adverso del tratamiento anti – neoplásico que se presenta desde: grado I hasta grado V, que ocasiona la muerte del paciente.^{8, 11,12}

Grados de Neutropenia

Grado I ---- CAN (Conteo Absoluto de Neutrófilos) menor que $2,0 \times 10^9/L$ y hasta $1,5 \times 10^9/L$.

Grado II --- CAN menor que $1,5 \times 10^9/L$ y hasta $1,0 \times 10^9/L$.

Grado III --- CAN menor que $1,0 \times 10^9/L$ y hasta $0,5 \times 10^9/L$.

Grado IV — CAN menor que $0,5 \times 10^9/L$.

Grado V --- Muerte

En la última década, varios estudios han alertado sobre múltiples cambios acontecidos en la epidemiología de estas afecciones. La existencia de modificaciones en este sentido ha obligado a replantear la utilidad de las distintas pautas establecidas como profilaxis y de antibióticoterapia empírica. Es evidente que algunos cambios se asocian al mayor número de pacientes sometidos a trasplante de médula ósea y al mejor

conocimiento de las complicaciones derivadas del uso de esta técnica; por otra parte, el incremento de la resistencia de patógenos previamente sensibles es otro elemento importante que ha influido notablemente en la adopción de nuevas pautas de tratamiento.¹³⁻¹⁶

En los años 80 se observó que los gérmenes cocos grampositivos son los predominantes en los episodios infecciosos, apareciendo como agentes causales gérmenes hasta entonces considerados como no patógenos (*Staphylococcus epidermidis*, especies de *Corynebacterium*). Este cambio en la epidemiología de las infecciones se ha relacionado con diversos factores entre los que sobresalen la implementación de protocolos de poliquimioterapia más agresivos que producen mucositis y aplasias más intensas, al empleo de sistemas de acceso venoso permanente en muchos pacientes, y a la profilaxis antimicrobiana con fármacos más activos frente a bacterias gramnegativas. En la década del 90 aumentaron las infecciones graves por gérmenes del grupo *viridans* (particularmente *Streptococcus mitis*) en pacientes neutropénicos con leucemia aguda y trasplante de médula ósea o tratamiento poliquimioterápico.^{8, 11, 14,15}

En general, las infecciones por bacterias ocurren en el 85-95% de los casos, los gérmenes grampositivos representan entre el 60% y 70% de las infecciones microbiológicamente documentadas.¹⁶⁻²⁰

Desde el punto de vista práctico, los pacientes con neutropenias se clasifican como de bajo o de alto riesgo de adquirir una sepsis severa, teniendo en cuenta una serie de indicadores dependientes de la enfermedad de base, de las enfermedades asociadas, del proceso séptico propiamente dicho y de la repercusión clínica.^{7, 18-20}

ALTO RIESGO

Duración anticipada de la neutropenia severa > 7 días.

Estatus intrahospitalario en el momento del desarrollo de la neutropenia febril.

Comorbilidad significativa en el paciente.

Creatinina sérica > 2.0 mg/dL.

Pruebas de función hepática superior a tres veces su valor normal.

Enfermedad oncológica progresiva o incontrolada.

Índice MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer)* de evaluación de riesgo con 21 puntos o más.

BAJO RIESGO

Duración anticipada de la neutropenia < 7 días y con un conteo de neutrófilos > 100 células/mm² y con un conteo de neutrófilos < 100 células/mm²

Estatus extrahospitalario en el momento del desarrollo de la neutropenia febril.

Ausencia de comorbilidad significativa o clínicamente inestable (condiciones concomitantes estables de significación, shock, neumonía, infección en órganos profundos, diarrea, vómitos).

Creatinina sérica < 2.0 mg/dL.

Pruebas de función hepática inferior a tres veces su valor normal.

Enfermedad maligna en proceso de remisión o controlada

Índice MASCC* con menos de 21 puntos.

(Multinational Association for Supportive Care in Cancer)*

** Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EJ. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index: A Multinational Scoring System for Identifying Low-Risk Febrile Neutropenic Cancer Patients. J Clin Oncol 2000; 18(16):3038-51.*

El principal factor o predictor de riesgo es la duración y severidad de la neutropenia, así se ha establecido como neutropenia de bajo riesgo cuando dura menos de 7 días, y de alto riesgo por encima de los 14 días.¹⁷⁻²¹

El manejo de la neutropenia incluye estrategias para evitar las infecciones, para detectarlas precozmente y para responder a ellas de forma puntual y agresiva, así como medidas para restablecer la respuesta inmune.²⁰⁻²²

El desarrollo de la tecnología ha permitido la incorporación desde la pasada década al mercado de productos que estimulan la médula ósea a producir células de la serie blanca, tales como el filgrastim, lenograstrim, pegfilgrastim, sargramostim, molgramostim, leridistim y otros de producción nacional como el Hebevital® e ior®-Leukocim, aunque también existe el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) los cuales han demostrado su eficacia y seguridad para su uso en pacientes neutropénicos.^{18,19,23,24}

Además la posibilidad de administrar una quimioterapia intensiva, la introducción de nuevas técnicas tales como el trasplante alogénico de la médula e infusión autóloga de células progenitoras, la implantación de catéteres venosos centrales, el progreso en técnicas de diagnóstico y quimioterapia antimicrobiana mejora notablemente el pronóstico de los pacientes con enfermedades malignas.²⁵

CONCLUSIONES

La neutropenia provocada por la quimioterapia trae como consecuencia tener que posponer los ciclos o modificar la dosis de los citotóxicos, lo cual puede reducir la supervivencia de los pacientes.

Un gran número de pacientes desarrollan esta condición, y pocos usan terapia profiláctica activa para su manejo.

En la última década, varios estudios han alertado sobre múltiples cambios acontecidos en la epidemiología de estas afecciones por lo que el manejo incluye estrategias para evitar las infecciones, para detectarlas precozmente y para responder a ellas de forma puntual y agresiva, así como medidas para restablecer la respuesta inmune.

El desarrollo de la tecnología ha permitido la incorporación al mercado de productos que estimulan la médula ósea a producir células de la serie blanca, de producción nacional, los cuales han demostrado eficacia y seguridad para su uso en pacientes neutropénicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Anuario Estadístico [Internet]. La Habana: MINSAP; 2013 [Citado 2013 mayo 25]. Disponible en: <http://www.infomed.sld.cu/anuario/anu13/indice.html>
- 2- Aapro M, Crawford J, Kamioner D. Prophylaxis of chemotherapy-induced febrile neutropenia with granulocyte colony-stimulating factors: where are we now? Support Care Cancer [Internet]. 2010 May [citado 1 de Julio de 2015]; 18(5):529-41. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20191292>
- 3- Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L. 2006 Update of Recommendations for the Use of White Blood Cell Growth Factor: an evidence-based clinical practice guideline. J Clin Oncol [Internet]. 2006 [citado 1 de Julio de 2015]; 24(35):3187-3206. Disponible en: <http://jco.ascopubs.org/content/24/19/3187.full>
- 4- Agyeman P, Kontny U, Nadal D, Leibundgut K, Niggli F, Simon A, et al. A Prospective Multicenter SPOG 2003 FN Study of Microbiologically Defined Infections in Pediatric Cancer Patients with Fever and Neutropenia. Pediatr Infect Dis J [Internet]. 2014 [citado 2 de Julio de 2015]; 33(9):219-25. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24618935>
- 5- Pettengell R, Bosly A, Szucs TD, Jackisch C, Leonard R, Paridaens R, et al. Impact of Neutropenia in Chemotherapy-European Study Group (INC-EU). Multivariate analysis of febrile neutropenia occurrence in patients data from the INC-EU Prospective Observational European Neutropenia Study. Br J Haematol. 2009 Mar; 144(5):677-85.
- 6- Pagliuca A, Carrington PA, Pettengell R, Role S, Keidan J. Guidelines on the use of colony stimulating factor in hematological malignancies. BJH [Internet]. 2013 [citado 1 de Julio de 2015]; 123(1):22-33. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2141.2003.04546.x/abstract>
- 7- Sill RH. Practical algorithms in pediatric hematology and oncology. [s/l]: American Society of Hematology; 2013.

- 8- Van de Wetering MD, de Witte MA, Kremmer RC. Efficacy of oral prophylactic antibiotic in neutropenia afebrile oncology patient: a systematic review of randomized controlled trial. Eur J Cancer [Internet]. 2005 [citado 1 de julio de 2015]; 41:1372-82. Disponible en:
http://www.researchgate.net/profile/Martin_Offringa/publication/7827746_Efficacy_of_oral_prophylactic_antibiotics_in_neutropenic_afebrile_oncology_patients_a_systematic_review_of_randomised_controlled_trials/links/0deec517d4f95b5c25000000.pdf

 - 9- Mayordomo JI, López A, Viñolas N, Castellanos J, Pernas S, Domingo Alonso J, et al. Retrospective cost analysis of management of febrile neutropenia in cancer patients in Spain. Curr Med Res Opin [Internet]. 2009 Oct [citado 1 de Julio de 2015]; 25(10):2533-42. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19722781>

 - 10- Gratwohl A, Baldomero H, Aljurf M. Hematopoietic stem cell transplantation: a global perspective. JAMA [Internet]. 2010 [citado 1 de julio de 2015]; 303(16): 1617–24. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20424252>

 - 11- Maschmeyer G, Carratalà J, Buchheidt D, Hamprecht A, Heussel CP, Kahl C, et al. Diagnosis and Antimicrobial Therapy in Febrile Neutropenic Patients (allogeneic SCT excluded) Updated Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). Ann Oncol [Internet]. 2015 May 15 [citado 1 de Julio de 2015]; 26(1): 21- 33. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24833776>

 - 12- Danova M, Chiroli S, Rosti G, Doan QV. Cost-effectiveness of pegfilgrastim versus six days of filgrastim for preventing febrile neutropenia in breast cancer patients. Tumori [Internet]. 2009 Mar-Apr [citado 1 de Julio de 2015]; 95(2):219-26. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19579869>

 - 13- National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Comprehensive Cancer Network [Internet]. 2012 [Citado 2013 abril 5]. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/fever.pdf.
-

- 14- Danova M, Barni S, Mastro L del, Danesi R, Pappagallo GL. Optimal use of recombinant granulocyte colony-stimulating factor with chemotherapy for solid tumors. Expert Rev Anticancer Ther [Internet]. 2011 Aug [citado 2 de Julio de 2015]; 11(8):1303-13. Disponible en: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1586/era.11.72>
- 15- Akimichi O, Atsushi K, Hitoshi O, Akira O, Akaru I, Koji O. Guidelines for safety management of granulocyte transfusion in Japan. Int J Hematol [Internet]. 2010 [citado 2 de Julio de 2015]; 91:201-8. Disponible en: <http://mdanderson.influent.utsystem.edu/en/publications/guidelines-for-safety-management-of-granulocyte-transfusion-in-japan%284928c4ed-f509-4eda-941b-87baa06a78a0%29.html>
- 16- Naeim A, Henk HJ, Becker L, Chia V, Badre S, Li X. Pegfilgrastim prophylaxis is associated with a lower risk of hospitalization of cancer patients than filgrastim prophylaxis: a retrospective United States claims analysis of granulocyte colony-stimulating factors (G-CSF). BMC Cancer. 2013 Jan 8; 13:11.
- 17- Lee S, Knox A, Zeng IS, Coomarasamy C, Blacklock H, Issa S. Primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) reduces the incidence of febrile neutropenia in patients with non-Hodgkin lymphoma (NHL) receiving CHOP chemotherapy treatment without adversely affecting their quality of life: cost-benefit and quality of life analysis. Support Care Cancer [Internet]. 2013 Mar [citado 3 de Julio de 2015]; 21(3):841-6. Disponible en: http://download.springer.com/static/pdf/556/art%253A10.1007%252Fs00520-012-1589-2.pdf?originUrl=http%3A%2F%2Flink.springer.com%2Farticle%2F10.1007%252Fs00520-012-1589-2&token2=exp=1435929251~acl=%2Fstatic%2Fpdf%2F556%2Fart%25253A10.1007%25252Fs00520-012-1589-2.pdf%3ForiginUrl%3Dhttp%253A%252F%252Flink.springer.com%252Farticle%252F10.1007%252Fs00520-012-1589-2*~hmac=10053dc8dc70d8a25dc5fba71dd52810c21f1f5c56f9d8f900da8a1d458ac2ec
-

- 18- Suter C, Franzen D, Pestalozzi B. Fever and neutropenia. Praxis [Internet]. 2013 [citado 3 de Julio de 2015]; 102(22):1341-50. Disponible en: <http://www.pubfacts.com/detail/24169478/Fever-and-neutropenia>

 - 19- Saito H, Takahashi K, Okuno M, Saka H, Imaizumi K, Hasegawa Y, et al. Cefepime monotherapy for febrile neutropenia in patients with lung cancer. J Infect Chemother [Internet]. 2014 [citado 3 de Julio de 2015]; 20(6):365-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24679653>

 - 20- Roohullah A, Moniwa A, Wood C, Humble M, Balm M, Carter J, et al. Imipenem versus piperacillin/tazobactam for empiric treatment of neutropenic fever in adults. Intern Med J. [Internet]. 2013 Oct [citado 3 de Julio de 2015]; 43(10):1151-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23800137>

 - 21- Perron T, Emara M, Ahmed S. Time to antibiotics and outcomes in cancer patients with febrile neutropenia. BMC Health Serv Res [Internet]. 2014 Apr 10 [citado 3 de Julio de 2015]; 14:162. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1472-6963/14/162>

 - 22- Rolston KV. Neutropenic Fever and sepsis: evaluation and management. Cancer Treat Res [Internet]. 2014 [citado 3 de Julio de 2015]; 161:181-202. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24706225>

 - 23- Jørgensen KJ, Gøtzsche PC, Dalbøge CS, Johansen HK. Voriconazole versus amphotericin B or fluconazole in cancer patients with neutropenia. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2014 Feb 24 [citado 3 de Julio de 2015]; 2. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24563222>

 - 24- Freyer G, Jovenin N, Yazbek G, Villanueva C, Hussain A, Berthune A, et al. Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) has significant efficacy as secondary prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia in patients with solid tumors: results of a prospective study. Anticancer Res [Internet]. 2013 Jan [citado 3 de Julio de 2015]; 33(1):301-7. Disponible en: http://www.researchgate.net/publication/233984633_Granocyte-
-

[colony Stimulating Factor %28G-CSF%29 Has Significant Efficacy as Secondary Prophylaxis of Chemotherapy-induced Neutropenia in Patients with Solid Tumors Results of a Prospective Study](#)

Recibido: 5 de mayo del 2015.

Aprobado: 11 de junio del 2015.

Ever Marino Olivera Fonseca. Hospital Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba. E-mail: everfonceca@infomed.sld.cu